

{19} [Logo] European Patent Office

[Bar Code]

{11} EP 0 914 823 B1

{12} EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

{45} Publication date and announcement of the reference to the granting of the patent: 12.08.2004 Patent Bulletin 2004/50 {51} Int. Cl.⁷: A61K 31/35, A61K 9/22, A61K 9/36

{21} Application number: 98890326.6

{22} Application date: 11.05.1998

{54} Oral delayed release preparation containing tramadol, and a process for the manufacture of it [the tramadol-containing preparation]

{84} Designated treaty nations:
AUSTRIA, BELGIUM, SWITZERLAND,
GERMANY, DENMARK, SPAIN, FRANCE,
UNITED KINGDOM, IRELAND, ITALY,
LIECHTENSTEIN, THE NETHERLANDS,
SWEDEN

{30} Priority: 11.06.1997; AUSTRIA; 187597

{43} Date of publication of the application:
05.12.1999; Patent Bulletin 1999/19

{73} Patent holder: Lannacher Heilmittel Ges.
m.b.H., A-8502 Lannach (AUSTRIA)

{72} Inventors:
• Franz Josef Reiter, Mag. Dr. pharm., 8045
Graz (AUSTRIA)

- Thomas Frisch
8054 Graz (AUSTRIA)
- Dr. Werner Posch
8071 Vasoldsberg (AUSTRIA)

{74} Agent: Thomas M. Haffner
Patent Attorney,
Dr. Thomas M. Haffner
Schottengasse 3a
1014 Vienna (AUSTRIA)

{56} Prior art references:
EP-A- 0 682 945 DE-A- 4 315 525

Comment: within nine months following the announcement of the reference to the granting of the European patent, anyone can file an opposition petition, at the European Patent Office, against the European patent that has been granted. The opposition petition is to be submitted in written form, and it is to be substantiated. It is considered to have been submitted only when the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) of the European Patent Agreement).

EP 0 914 823 B1

Best Available Copy

[0001] The invention pertains to an oral delayed release preparation in the form of tablets, or film coated tablets, with delayed release of the active substance, and a process for the manufacture of it [the tramadol-containing preparation].

[0002] Matrix film coated tablets for peroral application are known in principle, whereby these tablets contain active substances in such a way that they are released from the tablet matrix in a markedly delayed manner following ingestion so that ingestion on one occasion daily is sufficient in order to maintain therapeutically relevant blood plasma concentrations.

[0003] Tramadol hydrochloride-(RR,SS)-2-(dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride - is a moderately strong level 2 analgesic according to the WHO's [activity] level plan, and has been used with success for many years in pain therapy. Only those pharmaceutical preparations, which make this active substance amenable to therapeutic application in a non-delayed release manner in the form of drops, ampules, suppositories, capsules, etc., are to be found on the market thus far, whereby this signifies the administration or ingestion several times daily for the patients in order to maintain adequate pain alleviation.

[0004] The introduction onto the market of a delayed release form of tramadol HCl (film coated tablets) in three different strengths (100, 150, and 200 mg) took place a short time ago, whereby this is suitable for ingestion twice daily. The corresponding preparation has been described in e.g. EP-A2 642 788. In the case of this known form of medication that is suitable for administration twice daily, use is made of a moisture-insensitive physiologically tolerable tramadol salt (tramadol HCl) with at least one cellulose ether and/or cellulose ester as a matrix forming agent that exhibits a viscosity of between 3,000 and 150,000 mPas in a 2 % by weight aqueous solution at 20 °C.

[0005] In the examples that are put forward, the vehicle material is present to the extent of 14 to 34 % by weight, and it brings about the situation in which approximately 69 to 89 % of the active substance, which is contained in the tablet, is released in vitro after 5 hours, and 100 % is released after 12 hours at the most. This means that the release of the designated readily water-soluble active substance cannot be delayed long enough in the case of this formulation in order for 1 x daily ingestion to maintain an adequately high analgesically active blood plasma level.

[0006] It has now been found, surprisingly, that the formulation can be configured in such a way by selecting a suitable matrix and selecting a suitable composition that, in fact, adequacy can be found with only once daily administration. Thus the invention now aims to provide such a formulation with which the active substance, tramadol hydrochloride, permits the maintenance of an adequately high analgesically active blood plasma level with daily administration on just one occasion. In order to solve this problem, the oral delayed release preparation in accordance with the invention essentially comprises the feature that the matrix forming agent is formed from n-hexadecanol (cetyl alcohol) that is dissolved in a solvent and that is applied by spraying onto the active substance in a quantity that corresponds to 20 to 60 % by weight of the weight of the tablet, whereby use is made of tramadol hydrochloride as the active substance in a quantity amounting to 15 to 80 % by weight and, in regard to the remainder, use is made of tablet adjuvants and fillers, such as e.g. microcrystalline cellulose, lactose, slippage-promoting agents and lubricants, and flow regulating agents, such as e.g. highly disperse silicon dioxide, magnesium stearate or talc, in quantities from 0 to 65 % by weight. As a result of the fact that n-hexadecanol was used as the matrix forming agent, it was then found, surprisingly, that significant evening out of the release over a period of 24 hours can be achieved relative to known cellulose ether and/or cellulose ester matrices and that at the same time, in fact, not only could this release be evened out over a period of 24 hours but, rather, an adequately high plasma concentration could also be maintained over this entire period of time. In addition, the water-insoluble cetyl alcohol matrix hereby has the advantage that it ensures that release is independent of the pH value to a very large extent in an adequate and uniform manner over 24 hours. Relative to known preparations, this cetyl alcohol matrix simultaneously has the advantage that the active substance can be embedded directly in the matrix and, as a consequence, a film coated tablet can be manufactured as a result of which the manufacture of the preparation is significantly simplified. The film covering hereby serves primarily for concealing taste.

[0007] The formulation in accordance with the invention is hereby advantageously configured in such a way that the active substance is present in quantities from 25 to 45 % by weight, the matrix forming agent is present in quantities from 25 to 55 % by weight, and the tablet adjuvants are present in quantities from 0.5 to 40 % by weight, whereby the active substance is preferably present in quantities between 50 and 600 mg or, preferably, 200 to 400 mg per tablet.

[0008] As already mentioned at the beginning, the use of cetyl alcohol leads, as a consequence, to the feature that the release of the active substance is guaranteed to be pH-independent and uniform over an adequately long period of time, whereby this could not be readily achieved with previous formulations. Comparison experiments with cellulose ethers and cellulose esters as well as Eudragit have consistently confirmed that the objective in accordance with the invention of maintaining daily administration on one occasion with a simultaneously adequately high analgesically active blood plasma level is not achieved successfully with these known matrix forming agents.

[0009] As already mentioned above, taste concealment is desirable in view of the bitter taste of tramadol hydrochloride. The formulation is hereby advantageously configured in such a way that the tablets are provided with a taste-concealing water-soluble film coating, such as e.g. hydroxypropyl methyl cellulose in combination with poly(meth)acrylates, poly(ethylene glycols), talc, and colored pigments.

[0010] Within the framework of the formulation in accordance with the invention, those formulations are especially preferred in which the tablets exhibit in vitro release of the active substance amounting to 5 to 35 % by weight after 1 hour, 15 to 45 % by weight after 2 hours, 35 to 75 % by weight after 6 hours, 60 to 90 % by weight after 12 hours, 70 to 98 % by weight after 18 hours, and 80 to 100 % by weight after 24 hours.

[0011] Despite the rate of release of active substances usually being pH-dependent to a large extent, it is possible to successfully create a matrix in the case of selecting cetyl alcohol, i.e. n-hexadecanol, whereby the rate of release in the matrix is pH-independent to a very large extent. The pH value varies during the passage of a medicinal drug through the digestive tract, e.g. it varies as a function of the ingestion of food, and it can reach values between 1 and 7.5. Thus the discovery of a suitable matrix, in which the release of the active substance from the formulation takes place in the gastrointestinal tract in a manner that is independent of the prevailing pH environment in question, is of special importance for this desired long-term delayed release action over a time period of 24 hours.

[0012] The process in accordance with the invention for the manufacture of this oral delayed release preparation is characterized by the feature that the active substance is mixed with microcrystalline cellulose, and then sprayed with the cetyl alcohol matrix that has been dissolved in isopropanol, after which the free flowing granulated material that is obtained is compressed to give tablets, and then the film coating is applied as a result of which especially simple manufacture arises. Naturally, use can also be made of another fatty alcohol instead of cetyl alcohol.

[0013] The invention will be elucidated in more detail below by means of embodiment examples.

Example 1.

[0014] Matrix tablets using the following recipe per film-coated tablet

Tablet core:	
tramadol hydrochloride	300.0 mg
cetyl alcohol	345.5 mg
microcrystalline cellulose	250.0 mg
magnesium stearate	4.5 mg
Film shell	
Macrogol 6000	3.286 mg
hydroxypropyl methyl cellulose	2.738 mg
titanium dioxide	3.296 mg
talc	9.858 mg
poly(ethylacrylate/methyl methacrylate) 2:1	0.822 mg

were produced in a batch size of 2,000 film-coated tablets in the following manner.

[0015] The active substance was pre-mixed with the microcrystalline cellulose in an Aeromatic-Strea 1-fluidized layer granulator, and then sprayed with a solution of the cetyl alcohol in isopropanol so that a homogeneous, readily free flowing granulated material was obtained after sieving through a 1.25 mm sieve.

[0016] This [granulated material] was mixed with the magnesium stearate for 5 minutes in a Turbula mixer, and then compressed to give tablets with a weight of 900 mg per tablet on a Fette rotary tablet press with oblong punches of format 21 x 7.5 mm.

[0017] The application of the film took place by spraying on an aqueous suspension using the above listed composition in accordance with the tank process for coated tablets that is customary in the pharmaceutical industry.

[0018] The in vitro release of the active substance, tramadol hydrochloride, from the matrix tablet was determined in accordance with Ph. Eur. 3rd edition, 1997, by means of a blade-type stirring apparatus. The temperature of the dissolving medium amounted to 37 ± 0.5 °C, and the speed of rotation of the stirrer amounted to 100 revolutions per minute. The following electively served as the test media:

- a) 1,000 mL of 0.1 N hydrochloric acid, pH = approximately 1.2
- b) 750 mL of 0.1 N hydrochloric acid, pH = approximately 1.2; during the first two hours, with an addition of 250 mL of 0.2 M Na_3PO_4 solution with pH adjustment to 6.8 starting from the third hour;
- c) 1,000 mL of phosphate/citrate buffer, pH = 6.8, in accordance with Ph. Eur.

[0019] The quantity of active substance, which was released from the matrix tablet at the point in time in question and which dissolved in the test medium, was determined by means of spectrophotometry. We found the release values (mean values from n = 6 [determinations]) that are listed in the following table.

Time (hours)	Cumulative released proportion of tramadol hydrochloride in % by weight		
	Test medium a)	Test medium b)	Test medium c)
1	21	20	19
2	31	29	29
4	44	41	45
6	55	51	55
8	65	58	64
12	80	72.5	76
18	93	87	89
24	100	100	100

[0020] The corresponding in vitro release profiles of the tramadol hydrochloride delayed release 300 mg 1 x daily film coated tablets are depicted in Fig. 1 for different pH values.

Example 2

[0021] Matrix tablets corresponding to the recipe of Example 1 were produced in a batch size of 2,000 film coated tablets in the following way.

The active substance was pre-heated in an Aeromatic-Strea 1-fluidized layer granulator, and then sprayed with a solution of the cetyl alcohol in isopropanol so that a homogeneous, readily free flowing granulated material was obtained after sieving through a 1.25 mm sieve.

[0022] This {granulated material} was mixed with the microcrystalline cellulose and with the magnesium stearate for 15 minutes in a Turbula mixer, and then compressed to give tablets with a weight of 900 mg per tablet on a Fette rotary tablet press with oblong punches of format 21 x 7.5 mm.

[0023] As a result of the direct spraying of the active substance with the hydrophobic matrix forming agent-cetyl alcohol, it was possible to amplify the delayed release effect still further in comparison to Example 1.

[0024] The in vitro release of the active substance was examined in accordance with Example 1. We found the release values that are listed in the table below (mean values from n = 6 [determinations]).

Time (hours)	Cumulative released proportion of tramadol hydrochloride in % by weight	Proportion of tramadol hydrochloride released per unit time (release rate) in mg/hour
	Test medium c)	Test medium c)
1	13.5	40.4
2	20.6	21.5
4	32.1	17.3
6	41.7	14.4
8	50.5	13.2
10	58.8	12.4
12	66.7	11.8
14	74.0	11.0
16	80.6	9.9
18	85.8	7.8
24	96.5	5.4

[0025] The corresponding cumulative in vitro release profile and the release rates, which are associated therewith, for tramadol hydrochloride delayed release 300 mg 1x daily film-coated tablets from Example 2 are depicted in Fig. 2.

Pharmacokinetic data in regard to tramadol hydrochloride delayed release 1 x daily film coated tablets in accordance with Example 2

[0026] The invention that has been presented excels by virtue of the low pH dependence shown by the release characteristics. This is made clear by the comparison, which is listed in Example 1, of the release characteristics in test media of differing pH values. This is especially important for slowly releasing preparations since the preparation is, naturally, exposed to different pH values during passage through the gastrointestinal tract. The pH changes in the gastrointestinal environment that are engendered by meals and illnesses could {otherwise} impair uptake in the body and thus efficacy as well.

[0027] According to the data in the literature, it is necessary that the plasma concentrations, which are found 24 hours following administration on one single occasion, be higher than 100 ng/mL for claiming, with adequate certainty, a preparation that generates efficacious plasma concentrations over a period of 24 hours following ingestion.

[0028] In order to determine the predictability of the duration of the effect, the course of the presumed plasma concentrations was calculated from the release data of Example 2 via pharmacological simulation with the help of an open one-compartment model. In order to do this, we took the mean release data of Example 2 to be the absorption values over the course of time, and we assumed a distribution volume of 306 liters and an elimination half life of 5.84 hours corresponding to an elimination constant of 0.1185 {1/h}. The simple simulation procedure is

known to the technical expert who is skilled in the art, whereby the assumed values for the distribution volume and the elimination half life are mean values from the available literature. The simulation leads to the plasma concentration profile as a function of time that is illustrated in Fig. 3. It can be seen that a shortfall in the active concentration occurs only after approximately 28 hours.

[0029] In order to check this hypothetical concentration profile as a function of time, 6 test-subjects were, in each case, administered a preparation from Example 2 in the fasted state, and the plasma concentration was determined thereafter over a period of 48 hours.

Time (hours)	Tramadol serum concentration	
	Mean value	Standard deviation
0	0.0	0.0
0.5	33.6	20.6
1	73.4	14.9
2	140.1	40.5
3	192.4	52.7
4	205.7	59.5
5	221.8	61.8
6	237.9	78.8
7	248.1	78.2
8	258.3	79.9
9	259.5	82.6
10	260.7	88.6
11	253.4	84.4
12	246.2	81.4
13	242.4	73.6
14	238.6	69.5
15	239.2	75.8
16	239.8	82.5
17	235.0	73.8
18	230.1	66.3
19	221.9	59.4
20	213.7	56.8
21	196.7	51.4
22	179.7	50.8
23	173.9	47.4
24	168.1	45.1
26	149.9	45.5
28	128.6	41.3
30	108.2	36.7
32	91.5	23.9
36	59.7	11.3
40	37.5	11.3
48	10.9	9.7

The mean tramadol concentration amounted to 168.1 ± 45.1 (mean value \pm standard deviation) 24 hours after ingestion, and it was thus significantly above the concentration that is necessary for action. Fig. 4 shows the hypothetical simulated tramadol plasma concentration/time curve together with the mean value curve that was found.

[0030] The tramadol concentration that was found [as seen in] Fig. 5 correlates with that which is predicted via simulation with an extent of identity [sic; correlation coefficient?] $r^2 = 0.86$. This surprisingly good predictability can be considered to be a special quality aspect of this preparation.

Patent Claims

1. An oral sustained-release preparation in the form of tablets or film-coated tablets for the sustained release of an active component, characterized in that the matrix former is comprised of n-hexadecanol (cetyl alcohol) dissolved in a solvent and applied on the active component by spraying in an amount corresponding to 20 to 60 wt.% of the tablet weight, wherein as said active component tramadol hydrochloride is used in an amount ranging from 15 to 80 wt.%, the balance being tablet adjuvants and fillers such as, e.g., microcrystalline cellulose, milk sugar, lubricants and flow regulation agents such as, e.g., highly disperse silicon dioxide, magnesium stearate or talc in amounts ranging from 0 to 65 wt.%.
2. An oral sustained-release preparation according to claim 1, characterized in that said active component is present in an amount ranging from 25 to 45 wt.%, said matrix former is present in an amount ranging from 25 to 55 wt.%, and said tablet adjuvants are present in amounts ranging from 0.5 to 40 wt.%.
3. An oral sustained-release preparation according to claim 1 or 2, characterized in that said active component is present in an amount ranging between 50 and 800 mg, preferably 200 to 400 mg, per tablet.
4. An oral sustained-release preparation according to claim 1, 2 or 3, characterized in that said tablets are provided with a flavour-masking water-soluble film-coating such as, e.g., hydroxypropylmethyl cellulose in combination with poly(meth)acrylates, polyethylene glycols, talc and colour pigments.
5. An oral sustained-release preparation according to any one of claims 1 to 4, characterized in that said tablets exhibit an in-vitro release of said active component ranging from 5 to 35 wt.% after 1 hr, 15 to 45 wt.% after 2 hrs, 35 to 75 wt.% after 6 hrs, 60 to 90 wt.% after 12 hrs, 70 to 98 wt.% after 18 hrs and 80 to 100 wt.% after 24 hrs.
6. A method for preparing an oral sustained-release preparation according to any one of claims 1 to 5, characterized in that said active component is mixed with microcrystalline cellulose and sprayed with the cetyl alcohol matrix dissolved in isopropanol, whereupon the free-flowing granules obtained are pressed into tablets and the film coating is applied subsequently.

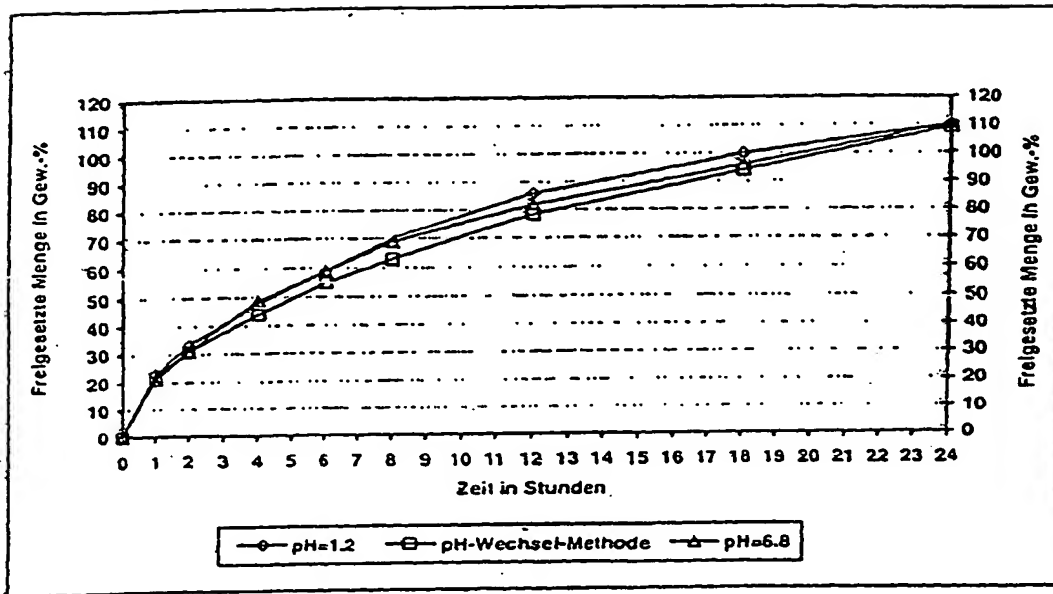


Fig. 1

Key to Figure 1

Freigesetzte Menge in Gew.-% = Quantity released in % by weight

Zeit in Stunden = Time in hours

pH-Wechsel-Methode = pH change method

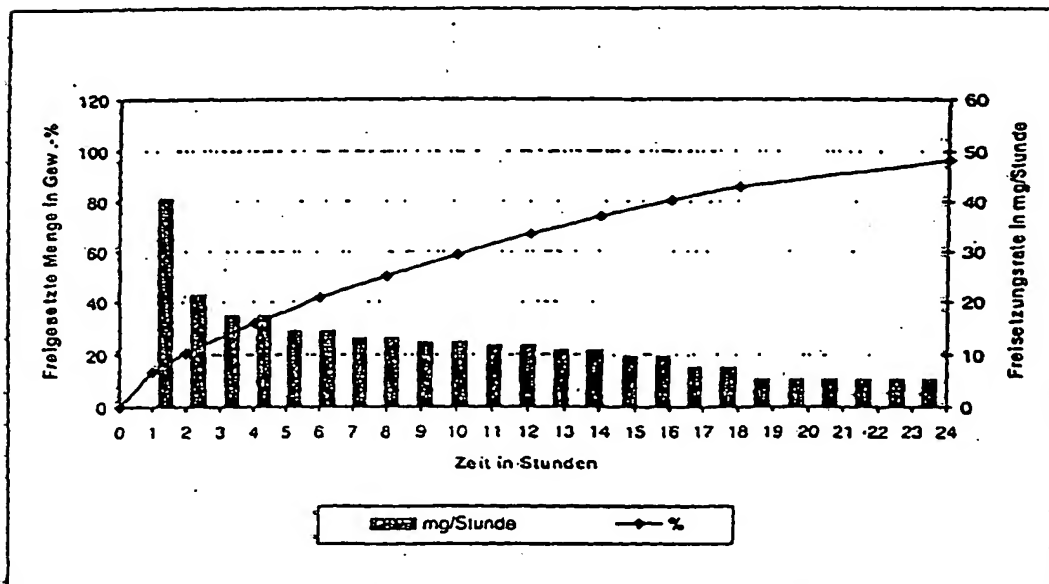


Fig. 2

Key to Figure 2:

Freigesetzte Menge in Gew.-% = Quantity released in % by weight

Freisetzungsrate in mg/Stunde = Release rate in mg/hour

Zeit in Stunden = Time in hours

mg/Stunde = mg/hour

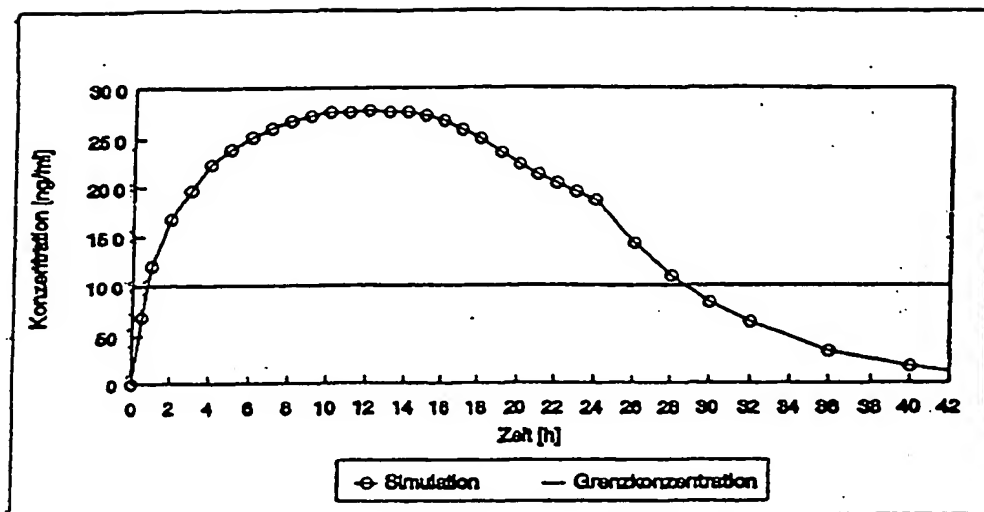


Fig. 3

Key to Figure 3:
 Konzentration [ng/ml] = Concentration [ng/mL]
 Zeit [h] = Time [h]
 Simulation = Simulation
 Grenzkonzentration = Boundary concentration

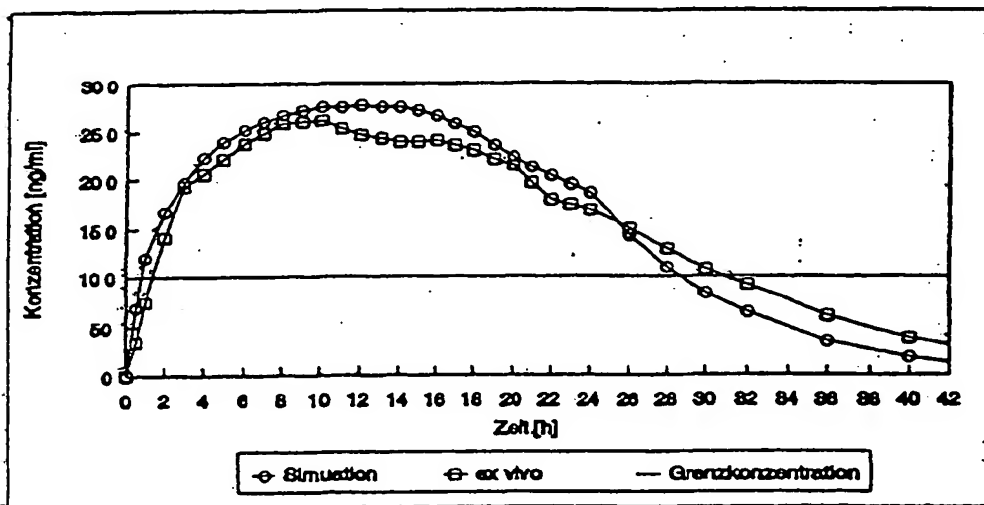


Fig. 4

Key to Figure 4:
 Konzentration [ng/ml] = Concentration [ng/mL]
 Zeit [h] = Time [h]
 Simulation = Simulation
 ex vivo = ex vivo
 Grenzkonzentration = Boundary concentration

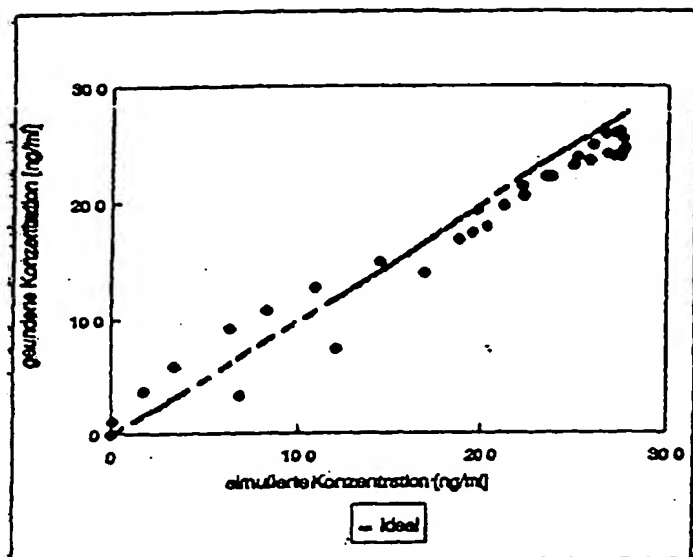


Fig.5

Key to Figure 5:

gefundene Konzentration [ng/ml]	= Concentration that was found = [ng/mL]
simulierte Konzentration [ng/ml]	= Simulated concentration = [ng/mL]

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 914 823 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
08.12.2004 Patentblatt 2004/50

(51) Int Cl.7: A61K 31/35, A61K 9/22,
A61K 9/36

(21) Anmeldenummer: 98890326.6

T8814

(22) Anmeldetag: 05.11.1998

(54) Orale Retard-Präparation enthaltend Tramadol sowie Verfahren zu ihrer Herstellung
Sustained release preparation comprising tramadol and a preparation for its production
Préparation orale à effet retard-comprenant Tramadol et son procédé de fabrication

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB IE IT LI NL SE

(30) Priorität: 06.11.1997 AT 187597

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
12.05.1999 Patentblatt 1999/19

(73) Patentinhaber: Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H.
A-8502 Lannach (AT)

(72) Erfinder:
• Reiter, Franz Josef, Mag.Dr.pharm.
8045 Graz (AT)

• Frisch, Thomas
8054 Graz (AT)
• Posch, Werner Dr.
8071 Vasoldsberg (AT)

(74) Vertreter: Haffner, Thomas M.
Patentanwalt,
Haffner Thomas M., Dr.,
Schottengasse 3a
1014 Wien (AT)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 682 945 DE-A- 4 315 525

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 0 914 823 B1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf eine orale Retard-Präparation in Form von Tabletten oder Filmtabletten mit verzögerter Wirkstoffabgabe sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

[0002] Matrixfilmtabletten zur peroralen Anwendung, welche Wirkstoffe in einer Weise enthalten, daß dieser nach Einnahme so stark verzögert aus der Tablettenmatrix freigesetzt wird, daß eine einmal tägliche Einnahme ausreicht, um therapeutisch relevante Blutplasmakonzentrationen aufrechtzuerhalten, sind prinzipiell bekannt.

[0003] Tramadolhydrochlorid-(RR,SS)-2-(Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochlorid - ist nach dem WHO-Stufenplan ein mittelstarkes Schmerzmittel der Stufe 2 und wird seit vielen Jahren erfolgreich in der Therapie von Schmerzen eingesetzt. Bislang befinden sich am Markt nur pharmazeutische Zubereitungen, die diesen Wirkstoff einer therapeutischen Anwendung unretardiert in Form von Tropfen, Ampullen, Zäpfchen, Kapseln etc. zugänglich machen, was für den Patienten eine mehrmals tägliche Verabreichung bzw. Einnahme bedeutet, um eine ausreichende Schmerzstillung aufrechtzuerhalten.

[0004] Vor kurzer Zeit erfolgte auch die Markteinführung einer retardierten Tramadol HCl Arzneiform (Filmtabletten) in drei verschiedenen Wirkstärken (100, 150 und 200 mg), die zur zweimal täglichen Einnahme geeignet ist. Die entsprechende Präparation ist beispielsweise in der EP-A2 642 788 beschrieben. Bei dieser bekannten für die zweimal tägliche Verabreichung geeigneten Darreichungsform wird ein feuchtigkeitsunempfindliches, physiologisch verträgliches Tramadolsalz (Tramadol HCl) mit mindestens einem Celluloseether und/oder Celluloseester, der in einer 2 gew. %igen wäßrigen Lösung bei 20° C eine Viskosität zwischen 3000 und 15000 mPas aufweist, als Matrixbildner verwendet.

[0005] Das Trägermaterial ist in den angeführten Beispielen zu 14 bis 34 Gew.% enthalten und bewirkt, daß in vitro nach 5 Stunden etwa 69 bis 89 % und längstens nach 12 Stunden 100 % des in der Tablette enthaltenen Wirkstoffes freigesetzt wird. Das bedeutet, daß mit dieser Formulierung die Freisetzung des genannten, gut wasserlöslichen Wirkstoffes nicht lange genug verzögert werden kann, um für eine 1 x tägliche Einnahme einen ausreichend hohen, analgetisch wirksamen Blutplasmaspiegel aufrechtzuerhalten.

[0006] Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bei Wahl einer geeigneten Matrix und bei Wahl einer geeigneten Zusammensetzung die Formulierung so gestaltet werden kann, daß tatsächlich mit nur einmal täglicher Verabreichung das Auslangen gefunden werden kann. Die Erfindung zielt nun darauf ab, eine derartige Formulierung bereit zu stellen, mit welcher der Wirkstoff Tramadolhydrochlorid bei einmaliger täglicher Darreichung einen ausreichend hohen analgetisch wirksamen Blutplasmaspiegel aufrechtzuerhalten erlaubt. Zur Lösung dieser Aufgabe besteht die erfindungsgemäße orale Retard-Präparation im wesentlichen darin, daß der Matrixbildner von in einem Lösungsmittel gelösten n-Hexadecanol (Cetylalkohol) gebildet ist und in einer Menge auf den Wirkstoff durch Aufsprühen aufgebracht ist, welche 20 bis 60 Gew.% des Tablettengewichtes entspricht, wobei als Wirkstoff Tramadolhydrochlorid in einer Menge von 15 bis 80 Gew.% eingesetzt ist und als Rest Tablettenhilfsstoffe und Füllstoffe, wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Milchezucker, Gleit-, Schmier- und Fließregulierungsmittel, wie z.B. hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat oder Talk in Mengen von 0 bis 65 Gew.% eingesetzt ist. Dadurch, daß nun n-Hexadecanol als Matrixbildner verwendet wurde, wurde nun überraschenderweise gefunden, daß gegenüber dem bekannten Celluloseether- und/oder Celluloseester-matrizes eine deutliche Vergleichmäßigung der Freisetzung über 24 Stunden erzielt werden kann und daß tatsächlich gleichzeitig nicht nur die Freisetzung über 24 Stunden gleichmäßig werden konnte, sondern daß auch über diesen gesamten Zeitraum eine hinreichend hohe Plasmakonzentration aufrechterhalten werden kann. Die wasserunlösliche Cetylalkoholmatrix hat hierbei darüberhinaus den Vorzug, die Freisetzung weitestgehend unabhängig vom pH-Wert in über 24 Stunden ausreichender und gleichmäßiger Weise sicherzustellen. Gleichzeitig hat diese Cetylalkoholmatrix gegenüber bekannten Zubereitungen den Vorteil, daß der Wirkstoff unmittelbar in die Matrix eingearbeitet werden kann und in der Folge eine Filmtablette hergestellt werden kann, wodurch sich die Herstellung der Zubereitung wesentlich vereinfacht. Die Filmabdeckung dient hierbei in erster Linie der Geschmacksabdeckung.

[0007] Mit Vorteil ist die erfindungsgemäße Formulierung hierbei so getroffen, daß der Wirkstoff in Mengen von 25 bis 45 Gew.%, der Matrixbildner in Mengen von 25 bis 55 Gew.% und Tablettenhilfsstoffe in Mengen von 0,5 bis 40 Gew.% vorliegen, wobei vorzugsweise der Wirkstoff in Mengen zwischen 50 und 800 mg, vorzugsweise 200 bis 400 mg, je Tablette vorliegt.

[0008] Wie bereits eingangs erwähnt, hat die Verwendung von Cetylalkohol zur Folge, daß die Wirkstofffreisetzung pH-unabhängig und gleichmäßig über einen hinreichend langen Zeitraum gewährleistet ist, welcher mit bisherigen Formulierungen nicht ohne weiteres erzielt werden konnte. Vergleichsversuche mit Celluloseether und Celluloseestern sowie Eudragit haben durchwegs bestätigt, daß mit diesen bekannten Matrixbildnern das erfindungsgemäße Ziel, eine einmal tägliche Einnahme bei gleichzeitig ausreichend hohem analgetisch wirksamen Blutplasmaspiegel aufrechtzuerhalten, nicht gelingt.

[0009] Mit Rücksicht auf den bitteren Geschmack von Tramadolhydrochlorid ist, wie bereits zuvor erwähnt, eine Geschmacksabdeckung wünschenswert. Mit Vorteil ist die Ausbildung hierbei so getroffen, daß die Tabletten mit einem geschmacksabdeckenden wasserlöslichen Filmüberzug, wie z.B. Hydroxypropylmethylcellulose in Kombination mit

Poly(meth)acrylaten, Polyethylenglykolen, Talk und Farbpigmenten, versehen sind.

[0010] Im Rahmen der erfindungsgemäßen Formulierung sind diejenigen Formulierungen besonders bevorzugt, bei welchen die Tabletten eine in vitro Wirkstoff-Freisetzung von 5 bis 35 Gew.% nach 1 h, 15 bis 45 Gew.% nach 2 h, 35 bis 75 Gew.% nach 6 h, 60 bis 90 Gew.% nach 12 h, 70 bis 98 Gew.% nach 18 h und 80 bis 100 Gew.% nach 24 h aufweisen.

[0011] Trotz der üblicherweise in hohem Maße vom pH-Wert abhängigen Freisetzungsgeschwindigkeit von Wirkstoffen gelingt es mit der Wahl von Cetylalkohol bzw. n-Hexadecanol eine Matrix zu schaffen, bei welchem die Freisetzungsgeschwindigkeit weitestgehend vom pH-Wert unabhängig wird. Der pH-Wert schwankt während der Passage eines Arzneimittels durch den Verdauungstrakt z.B. in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme und kann Werte zwischen 1 und 7,5 erreichen. Für die gewünschte Langzeit Retardwirkung über einen Zeitraum von 24 Stunden ist daher die Auffindung einer geeigneten Matrix, bei welcher die Abgabe des Wirkstoffes aus der Formulierung im Gastrointestinaltrakt unabhängig vom jeweils vorherrschenden pH-Milieu erfolgt von besonderer Bedeutung.

[0012] Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung dieser oralen Retard-Präparation ist dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit mikrokristalliner Cellulose vermischt und mit der in Isopropanol gelösten Cetylalkoholmatrix besprüht wird, worauf das erhaltene fließfähige Granulat zu Tabletten verpreßt wird und anschließend der Filmüberzug aufgebracht wird, wodurch sich eine besondere einfache Herstellung ergibt. Naturgemäß kann anstelle des Cetylalkohols auch ein anderer Fettalkohol verwendet werden.

[0013] Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Beispiel 1

[0014] Matrixtabletten entsprechend nachfolgender Rezeptur pro Filmtablette

Tablettenkern:	
Tramadolhydrochlorid	300,0 mg
Cetylalkohol	345,5 mg
Mikrokristalline Cellulose	250,0 mg
Magnesiumstearat	4,5 mg
Filmhülle:	
Macrogol 6000	3,286 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	2,738 mg
Titandioxid	3,296 mg
Talk	9,858 mg
Poly(ethylacrylat,methylmethacrylat)2:1	0,822 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 2000 Filmtabletten in folgender Weise produziert:

[0015] Der Wirkstoff wurde in einem Aeromatic-Strea 1-Wirbelschichtgranulator zusammen mit der mikrokristallinen Cellulose vorgemischt und mit einer isopropanolischen Lösung des Cetylalkohols besprüht, sodaß nach dem Sieben durch ein 1,25 mm Sieb ein homogenes, gut fließfähiges Granulat erhalten wurde.

[0016] Dieses wurde in einem Turbulamischer mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt und anschließend auf einer Fette Rundlauf-tablettenpresse mit Oblong-Stempeln im Format 21 x 7,5 mm zu Tabletten mit einem Gewicht von 900 mg je Tablette verpreßt.

[0017] Die Befilmung erfolgte durch Aufsprühen einer wäßrigen Suspension in der oben angeführten Zusammensetzung nach dem in der Pharmaindustrie üblichen Dragierkesselverfahren.

[0018] Die in vitro Freisetzung des Wirkstoffes Tramadolhydrochlorid aus der Matrixtablette wurde nach Ph.Eur. 3rd ed. 1997 mittels Blattführerapparatur bestimmt. Die Temperatur des Lösungsmediums betrug $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ und die Rotationsgeschwindigkeit des Rührers 100 Umdrehungen pro Minute. Als Prüfmedien dienten wahlweise

a.) 1000 ml 0,1 N Salzsäure, pH = ca. 1,2

b.) 750 ml 0,1 N Salzsäure, pH = ca. 1,2 während der ersten beiden Stunden, ab der dritten Stunde Zusatz von 250 ml 0,2 M Na_3PO_4 -Lösung mit pH-Einstellung auf 6,8

c.) 1000 ml Phosphat-Citrat Puffer, pH = 6,8 nach Ph.Eur.

[0019] Die zum jeweiligen Zeitpunkt aus der Matrixtablette freigesetzte, im Prüfmedium gelöste Wirkstoffmenge wur-

de mittels Spektrofotometrie bestimmt. Es wurden die in nachfolgender Tabelle angeführten Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 6) gefunden:

Zeit (Stunden)	Kumulativer freigesetzter Tramadolhydrochloridanteil in Gew. %		
	Prüfmedium a.)	Prüfmedium b.)	Prüfmedium c.)
1	21	20	19
2	31	29	29
4	44	41	45
6	55	51	55
8	65	58	64
12	80	72,5	76
18	93	87	89
24	100	100	100

[0020] Die entsprechenden in vitro Freisetzungsprofile der Tramadolhydrochlorid retard 300 mg 1 x täglich Filmtabletten sind in Fig. 1 bei unterschiedlichen pH-Werten abgebildet.

Beispiel 2

[0021] Matrixtabletten entsprechend der Rezeptur von Beispiel 1 wurden in einer Ansatzgröße von 2000 Filmtabletten in folgender Weise produziert:

Der Wirkstoff wurde in einem Aeromatic-Strea 1-Wirbelschichtgranulator vorgewärmt und mit einer isopropanolischen Lösung des Cetylalkohols besprüht, sodaß nach dem Sieben durch ein 1,25 mm Sieb ein homogenes, gut fließfähiges Granulat erhalten wurde.

[0022] Dieses wurde in einem Turbulamischer mit der mikrokristallinen Cellulose sowie mit dem Magnesiumstearat 15 Minuten gemischt und anschließend auf einer Fette Rundlaufablettenpresse mit Oblong-Stempeln im Format 21 x 7,5 mm zu Tabletten mit einem Gewicht von 900 mg je Tablette verpreßt.

[0023] Durch das direkte Besprühen des Wirkstoffes mit dem hydrophoben Matrixbildner Cetylalkohol konnte der Retardierungseffekt im Vergleich zu Beispiel 1 noch verstärkt werden.

[0024] Die in vitro Freisetzung des Wirkstoffes wurde gemäß Beispiel 1 untersucht. Es wurden die in nachfolgender Tabelle angeführten Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 6) gefunden:

Zeit (Stunden)	Kumulativer freigesetzter Tramadolhydrochloridanteil in Gew. %	Freigesetzter Tramadolhydrochloridanteil pro Zeit (Freisetzungsrage) in mg/Stunde
	Prüfmedium c.)	Prüfmedium c.)
1	13,5	40,4
2	20,6	21,5
4	32,1	17,3
6	41,7	14,4
8	50,5	13,2
10	58,8	12,4
12	66,7	11,8
14	74,0	11,0
16	80,6	9,9
18	85,8	7,8
24	96,5	5,4

[0025] Das entsprechende kumulative in vitro Freisetzungsprofil sowie die dazugehörigen Freisetzungsraten der

Tramadolhydrochlorid retard 300 mg 1 x täglich Filmtabletten aus Beispiel 2 sind in Fig. 2 abgebildet.

Pharmakokinetische Daten zu Tramadolhydrochlorid retard 1 x täglich Filmtabletten gemäß Beispiel 2

[0026] Die dargestellte Erfindung zeichnet sich durch eine geringe pH-Abhängigkeit des Freisetungsverhaltens aus. Das wird durch den im Beispiel 1 ausgeführten Vergleich des Freisetungsverhaltens bei Prüfmedien unterschiedlichen pH's verdeutlicht. Dies ist insbesondere für langsam freisetzende Zubereitungen wichtig, da während der Magen-Darm-Passage die Zubereitung schon natürlicherweise unterschiedlichen pH-Werten ausgesetzt ist. Mahlzeit- und krankheitsbedingte pH-Veränderungen im Magen-Darm-Milieu könnten die Aufnahme in den Körper und damit die Wirksamkeit so zusätzlich beeinträchtigen.

[0027] Für den Anspruch einer Zubereitung, über 24 h nach Einnahme, wirksame Plasmakonzentrationen mit hinreichender Sicherheit zu liefern, ist es nach Literaturangaben erforderlich, daß die Plasmakonzentrationen, die 24 h nach einmaliger Gabe gefunden werden, höher als 100 ng/ml sind.

[0028] Um die Vorhersagbarkeit der Wirkdauer zu bestimmen, wurde mit einer pharmakokinetischen Simulation aus den Freisetzungsdaten des Beispiels 2 mit Hilfe eines offenen Ein-Kompartiment-Modells der Verlauf der vermutlichen Plasmakonzentrationen berechnet. Hierzu wurden die mittleren Freisetzungsdaten des Beispiels 2 als Absorptionswerte über die Zeit, ein Verteilungsvolumen von 306 Litern und eine Eliminationshalbwertszeit von 5,84 Stunden, entsprechend einer Eliminationskonstante von 0,1185 [1/h] angenommen. Das einfache Simulationsverfahren ist bei Fachleuten bekannt, die angenommenen Werte für das Verteilungsvolumen und die Eliminationshalbwertszeit sind Mittelwerte der verfügbaren Literatur. Die Simulation führt zu dem in Fig. 3 dargestellten Plasmakonzentrationszeitverlauf. Es ist erkennbar, daß die wirksame Konzentration erst nach ca. 28 Stunden unterschritten wird.

[0029] Um diesen hypothetischen Konzentrationszeitverlauf zu überprüfen, wurden 6 Probanden jeweils eine Zubereitung des Beispiels 2 im nüchternen Zustand verabreicht und die Plasmakonzentration über 48 h danach bestimmt.

Zeit (Stunden)	Tramadolserumkonzentration	
	Mittelwert	Standardabweichung
0	0,0	0,0
0,5	33,6	20,6
1	73,4	14,9
2	140,1	40,5
3	192,4	52,7
4	205,7	59,5
5	221,8	61,8
6	237,9	78,8
7	248,1	78,2
8	258,3	79,9
9	259,5	82,6
10	260,7	88,6
11	253,4	84,4
12	246,2	81,4
13	242,4	73,6
14	238,6	69,5
15	239,2	75,8
16	239,8	82,5
17	235,0	73,8
18	230,1	66,3
19	221,9	59,4
20	213,7	56,8
21	196,7	51,4
22	179,7	50,8
23	173,9	47,4
24	168,1	45,1
26	149,9	45,5

(fortgesetzt)

Zeit (Stunden)	Tramadolsenkonzentration	
	Mittelwert	Standardabweichung
28	128,6	41,3
30	108,2	36,7
32	91,5	23,9
36	59,7	11,3
40	37,5	11,3
48	10,9	9,7

24 h nach Einnahme betrug die mittlere Tramadolkonzentration 168.1 +/- 45.1 (Mittelwert +/- Standardabweichung) und war somit deutlich oberhalb der zur Wirkung notwendigen Konzentration. Fig. 4 zeigt die hypothetische, simulierte Tramadolplasmakonzentrationszeitkurve zusammen mit der gefundenen Mittelwertskurve.

[0030] Die gefundene Tramadolkonzentration Fig. 5 korreliert mit der durch Simulation vorhergesagten mit einem Bestimmtheitsmaß von $r^2=0.86$. Die überraschend gute Vorhersagbarkeit kann als ein besonderes Qualitätsmerkmal dieser Zubereitung angesehen werden.

Patentansprüche

1. Orale Retard-Präparation in Form von Tabletten oder Filmtabletten mit verzögerter Wirkstoffabgabe, dadurch gekennzeichnet, dass der Matrixbildner von in einem Lösungsmittel gelösten n-Hexadecanol (Cetylalkohol) gebildet ist und in einer Menge auf den Wirkstoff durch Aufsprühen aufgebracht ist, welche 20 bis 60 Gew.% des Tablettengewichtes entspricht, wobei als Wirkstoff Tramadolhydrochlorid in einer Menge von 15 bis 80 Gew.% eingesetzt ist und als Rest Tablettenhilfsstoffe und Füllstoffe, wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Milchsucker, Gleit-, Schmier- und Fließregulierungsmittel, wie z.B. hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat oder Talk in Mengen von 0 bis 65 Gew.% eingesetzt ist.
2. Orale Retard-Präparation nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in Mengen von 25 bis 45 Gew.%, der Matrixbildner in Mengen von 25 bis 55 Gew.% und Tablettenhilfsstoffe in Mengen von 0,5 bis 40 Gew.% vorliegen.
3. Orale Retard-Präparation nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in Mengen zwischen 50 und 800 mg, vorzugsweise 200 bis 400 mg, je Tablette vorliegt.
4. Orale Retard-Präparation nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Tabletten mit einem geschmacksabdeckenden wasserlöslichen Filmüberzug, wie z.B. Hydroxypropylmethylcellulose in Kombination mit Poly(meth)acrylaten, Polyethylenglykolen, Talk und Farbpigmenten, versehen sind.
5. Orale Retard-Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Tabletten eine in vitro Wirkstoff-Freisetzung von 5 bis 35 Gew.% nach 1 h, 15 bis 45 Gew.% nach 2 h, 35 bis 75 Gew.% nach 6 h, 60 bis 90 Gew.% nach 12 h, 70 bis 98 Gew.% nach 18 h und 80 bis 100 Gew.% nach 24 h aufweisen.
6. Verfahren zur Herstellung einer oralen Retard-Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit mikrokristalliner Cellulose vermischt und mit der in Isopropanol gelösten Cetylalkoholmatrix besprüht wird, worauf das erhaltene fließfähige Granulat zu Tabletten verpresst wird und anschließend der Filmüberzug aufgebracht wird.

Claims

1. An oral sustained-release preparation in the form of tablets or film-coated tablets for the sustained release of an active component, characterized in that the matrix former is comprised of n-hexadecanol (cetyl alcohol) dissolved in a solvent and applied on the active component by spraying in an amount corresponding to 20 to 60 wt.% of the tablet weight, wherein as said active component tramadol hydrochloride is used in an amount ranging from 15 to

80 wt.%, the balance being tablet adjuvants and fillers such as, e.g., microcrystalline cellulose, milk sugar, lubricants and flow regulation agents such as, e.g., highly disperse silicon dioxide, magnesium stearate or talc in amounts ranging from 0 to 65 wt.%.

2. An oral sustained-release preparation according to claim 1, characterized in that said active component is present in an amount ranging from 25 to 45 wt.%, said matrix former is present in an amount ranging from 25 to 55 wt.%, and said tablet adjuvants are present in amounts ranging from 0.5 to 40 wt.%.
3. An oral sustained-release preparation according to claim 1 or 2, characterized in that said active component is present in an amount ranging between 50 and 800 mg, preferably 200 to 400 mg, per tablet.
4. An oral sustained-release preparation according to claim 1, 2 or 3, characterized in that said tablets are provided with a flavour-masking water-soluble film coating such as, e.g., hydroxypropylmethyl-cellulose in combination with poly(meth)acrylates, polyethylene glycols, talc and colour pigments.
5. An oral sustained-release preparation according to any one of claims 1 to 4, characterized in that said tablets exhibit an in-vitro release of said active component ranging from 5 to 35 wt.% after 1 hr, 15 to 45 wt.% after 2 hrs, 35 to 75 wt.% after 6 hrs, 60 to 90 wt.% after 12 hrs, 70 to 98 wt.% after 18 hrs and 80 to 100 wt.% after 24 hrs.
6. A method for preparing an oral sustained-release preparation according to any one of claims 1 to 5, characterized in that said active component is mixed with microcrystalline cellulose and sprayed with the cetyl alcohol matrix dissolved in isopropanol, whereupon the free-flowing granules obtained are pressed into tablets and the film coating is applied subsequently.

Revendications

1. Préparation orale à effet retard sous forme de comprimés ou de comprimés pelliculés permettant une délivrance de substance active retardée, caractérisée en ce que l'agent de formation de la matrice est formé à partir de n-hexadécanol (alcool cétylique) dissous dans un solvant et est déposé par atomisation sur la substance active en une quantité correspondant à 20-60 % en poids du poids des comprimés, du chlorhydrate de tramadol étant introduit en tant que substance active en une quantité allant de 15 à 80 % en poids et des auxiliaires de compression et des charges, par exemple de la cellulose microcristalline, du lactose, des agents antifricition, des lubrifiants et des fluidisants, par exemple du dioxyde de silicium hautement dispersé, du stéarate de magnésium ou du talc, étant introduits, en des quantités allant de 0 à 65 % en poids, pour former le complément.
2. Préparation orale à effet retard selon la revendication 1, caractérisée en ce que la substance active est présente en des quantités allant de 25 à 45 % en poids, en ce que l'agent de formation de la matrice est présent en des quantités allant de 25 à 55 % en poids et en ce que les auxiliaires de compression sont présents en des quantités allant de 0,5 à 40 % en poids.
3. Préparation orale à effet retard selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la substance active est présente en des quantités comprises entre 50 et 800 mg, de préférence entre 200 et 400 mg par comprimé.
4. Préparation orale à effet retard selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisée en ce que les comprimés sont dotés d'un enrobage pelliculé hydrosoluble et masqueur de goût, comme l'hydroxypropylméthylcellulose combinée à des poly(méth)acrylates, des polyéthylène glycols, du talc et des pigments colorants.
5. Préparation orale à effet retard selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les comprimés présentent une libération de la substance active *in vitro* allant de 5 à 35 % en poids au bout de 1 heure, de 15 à 45 % en poids au bout de 2 heures, de 35 à 75 % en poids au bout de 6 heures, de 60 à 90 % en poids au bout de 12 heures, de 70 à 98 % en poids au bout de 18 heures et de 80 à 100 % en poids au bout de 24 heures.
6. Procédé pour préparer une préparation orale à effet retard selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la substance active est mélangée à de la cellulose microcristalline et atomisée avec la matrice d'alcool cétylique dissoute dans de l'isopropanol, puis le granulat fluide obtenu est comprimé sous la forme de comprimés puis enfin on dépose l'enrobage pelliculé.

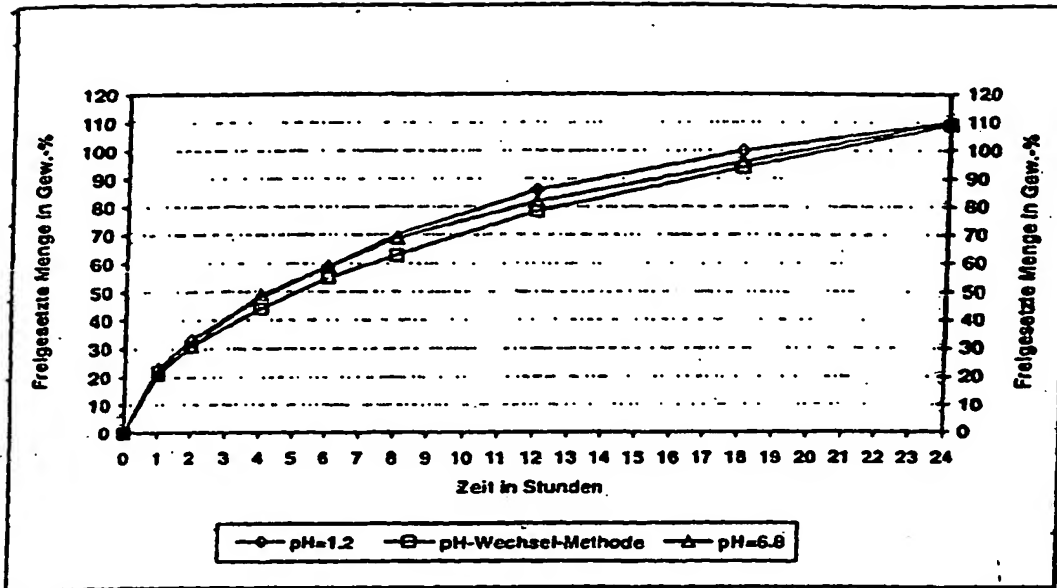


Fig.1

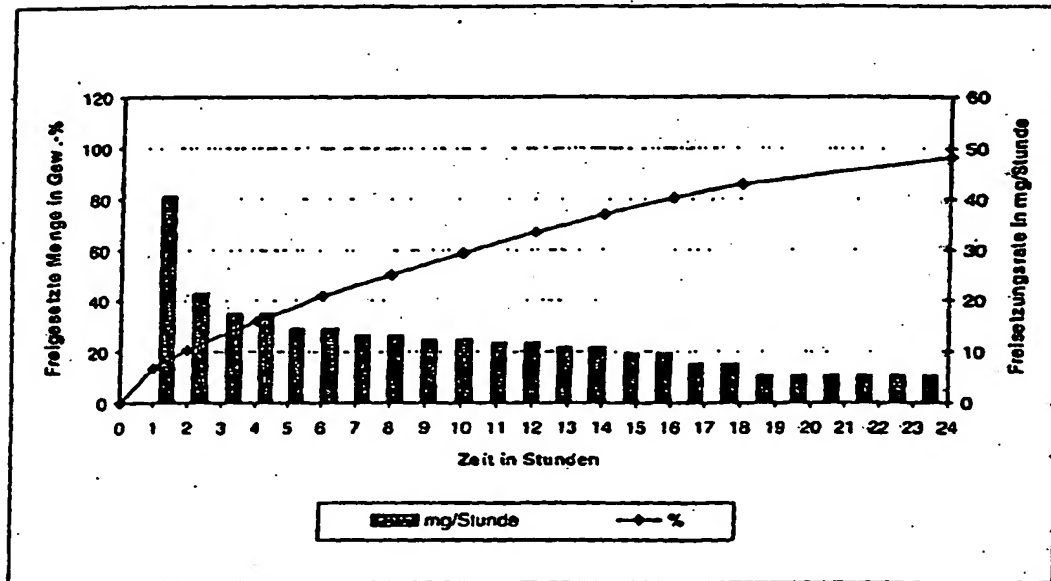


Fig.2

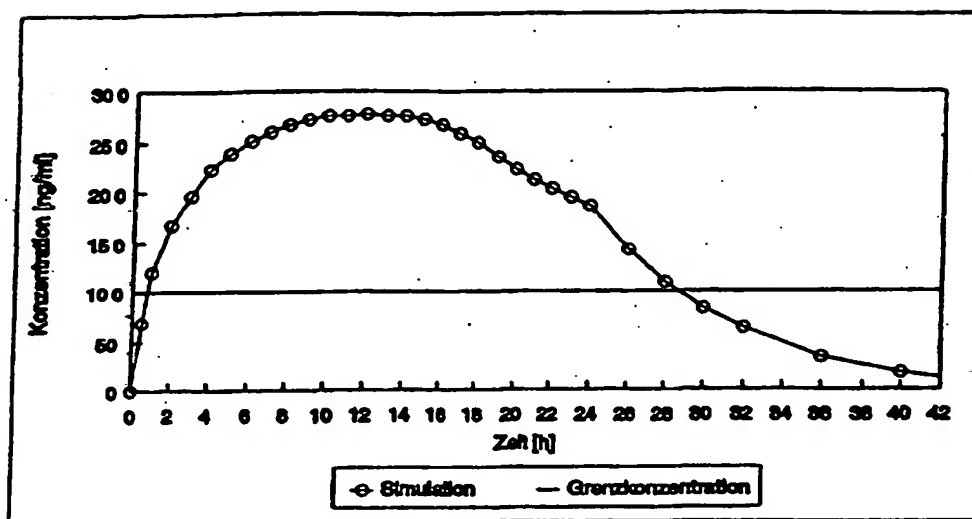


Fig.3

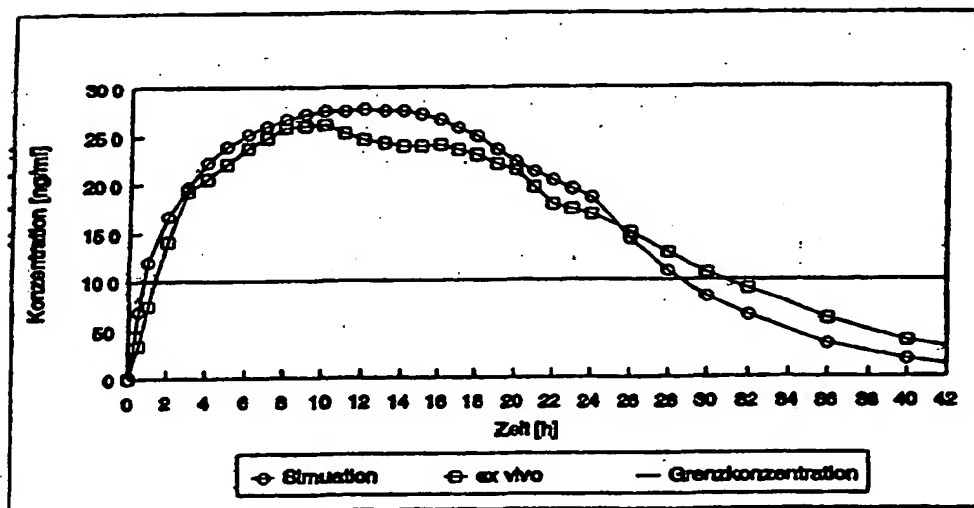


Fig.4

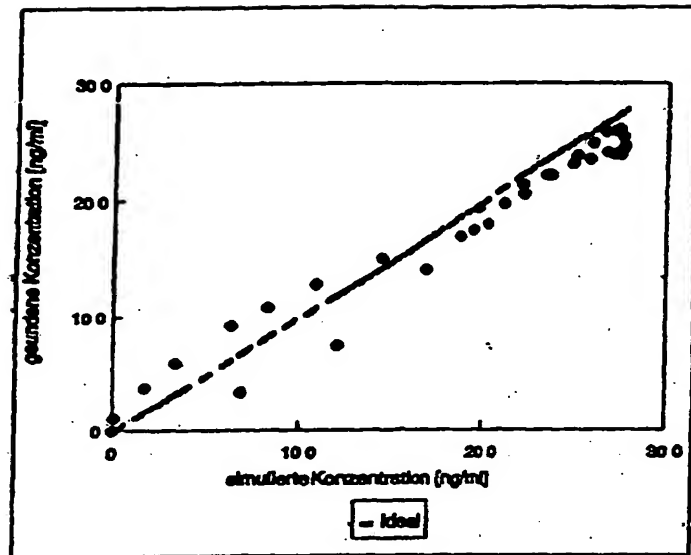


Fig.5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.